

# History of atopic dermatitis – a short review from ancient to modern medicine

## Historia atopowego zapalenia skóry – przegląd wybranych zagadnień od starożytności do współczesności

Andrzej K. Jaworek, Anna Wojas-Pelc

Department of Dermatology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie, Polska

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2017; 104, 636–647

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.71835>

CORRESPONDING AUTHOR/  
ADRES DO KORESPONDENCJI:  
dr n. med. Andrzej K. Jaworek  
Katedra i Klinika Dermatologii  
Uniwersytet Jagielloński  
*Collegium Medicum*  
ul. Skawińska 8  
31-066 Kraków, Polska  
tel.: +48 694 486 112  
e-mail: [andrzej.jaworek@uj.edu.pl](mailto:andrzej.jaworek@uj.edu.pl)

### ABSTRACT

Atopic dermatitis is one of the most common inflammatory skin diseases. The clinical hallmark of the disease, providing the most important clue for diagnosis, is intense itching of the skin. The history of dermatology is one of the most interesting elements in the history of medicine. Atopic dermatitis is a disease whose “medical entity” has been established relatively recently. A particularly fascinating aspect is the way in which the disease has been recognized as one of the greatest plagues of modern medicine. The article presents selected issues in the evolution of knowledge on the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. The profiles of the most famous dermatologists who have made a particularly valuable contribution to understanding the phenomenon of atopic dermatitis are outlined: Jean-Louis Alibert, Ernest Henri Besnier, Ferdinand von Hebra, Marion Baldur Sulzberger. An analysis of subsequent milestones in the history of atopic dermatitis points, optimistically, to the increasingly targeted and effective treatment of the disease.

### STRESZCZENIE

Atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych chorób zapalnych skóry. W obrazie klinicznym choroby najważniejszym elementem (*clinical hallmark*) rozpoznania jest intensywny świąd skóry. Historia dermatologii jest jednym z najciekawszych elementów historii medycyny. Atopowe zapalenie skóry to schorzenie, którego „medyczny byt” został ustalony stosunkowo niedawno. Szczególnie fascynujący jest sposób, w jaki doszło do określenia znaczenia tej choroby jako jednej z największych problemów współczesnej medycyny. W pracy przedstawiono wybrane zagadnienia dotyczące historii rozwoju wiedzy na temat patogenezy i sposobu leczenia atopowego zapalenia skóry. Przybliżono sylwetki najbardziej znanych dermatologów, którzy wnieśli szczególny wkład w zrozumienie fenomenu atopowego zapalenia skóry: Jean-Louis-Marc Aliberta, Ernest Henri Besniera, Ferdinand von Hebra, Marion Baldur Sulzbergera. Analiza dotychczasowych kamieni milowych w historii atopowego zapalenia skóry wskazuje na optymistyczny fakt coraz bardziej ukierunkowanej i skutecznej terapii tej choroby.

**Key words:** history of dermatology, calcineurin inhibitors, filaggrin.

**Słowa kluczowe:** historia dermatologii, inhibitory kalcineuryny, filagryna.

*As many dermatologists, so many views of prurigo.*

Morris (1912)

## INTRODUCTION

Atopic dermatitis (AD) is a chronic recurrent dermatosis which may coexist with other atopic diseases (allergic rhinitis, bronchial asthma and food allergy). AD is the most common inflammatory skin disease [1, 2]. The clinical hallmark of the disease, providing the most important clue for diagnosis, is intense itching of the skin accompanied by acute, subacute or chronic inflammatory eczematous lesions. Unfortunately despite multiple hypotheses there are still no laboratory markers or AD-specific histological features, which is why the disease is diagnosed on the basis of a range of features formulated into diagnostic criteria [3].

The history of dermatology is one of the most interesting chapters in the history of medicine, and the approach to skin disorders has been changing significantly over the centuries. Pruritic dermatoses have accompanied humans since the dawn of history. In the course of time, distinct nosological entities sharing specific common traits have been gradually identified within this extensive group of skin disorders, which is most evident in the history of studies on scabies [4].

Atopic dermatitis is a disease whose "medical entity" has been established relatively recently. It remains interesting how the disease has come to be recognized as one of the greatest problems of modern medicine.

## ANTIQUITY

The longest known Egyptian papyrus addressing issues relating to broadly understood medicine, which dates back to about 1500 BC and was purchased by Georg Ebers for the museum in Leipzig (hence the name the Ebers Papyrus) in 1872, contains information on available methods for the treatment of chronic skin itching [5, 6]. The approach to skin diseases employed by physicians for many years is best illustrated in the works of Hippocrates of Kos (400 BC), the most outstanding Asclepiad, who ascribed the origin of the disease to disorders of the four bodily fluids (*humours*): blood (*sangius*), yellow bile (*cholos*), black bile (*melas cholos*) and phlegm (*phlegma*). The imbalance of

## WPROWADZENIE

Atopowe zapalenie skóry (AZS; *atopic dermatitis* – AD) to przewlekła, nawrotowa dermatoza, która może współistnieć z innymi chorobami atopowymi (alergicznym nieżytem nosa, astmą oskrzelową oraz alergią pokarmową) i stanowi najczęstszą chorobę zapalną skóry [1, 2]. W obrazie klinicznym najważniejszym elementem (*clinical hallmark*) rozpoznania jest intensywny świąd skóry, któremu towarzyszą zapalne zmiany wypryskowe (ostre, podostre lub przewlekłe). Niestety pomimo wielu hipotez wciąż nie ma markerów laboratoryjnych lub cechy histologicznej specyficznej dla AZS, dlatego rozpoznanie choroby opiera się na występowaniu szeregu cech zebranych w kryteria diagnostyczne [3].

Historia dermatologii jest jednym z najciekawszych elementów historii medycyny, a sposób podejścia do schorzeń skóry zmieniał się istotnie w czasie minionych wieków. Dermatozy świadome od zawsze towarzyszyły człowiekowi. Wraz z upływem lat z tej ogromnej grupy schorzeń wyodrębniano jednostki chorobowe mające określone wspólne cechy, co najlepiej widać w historii badań nad świerzbem [4].

Atopowe zapalenie skóry to choroba, której „medyczny byt” ustalono stosunkowo niedawno. Bardzo ciekawy jest sposób, w jaki doszło do określenia znaczenia tego schorzenia jako jednego z największych problemów współczesnej medycyny.

## STAROŻYTNOŚĆ

W powstałym ok. 1500 r. p.n.e., najdłuższym znanym papirusie egipskim poświęconym szeroko rozumianej medycynie, zakupionym w 1872 r. przez Georga Ebersa dla muzeum w Lipsku (stąd nazwa papirus Ebersa), znajdują się informacje na temat możliwych metod terapii przewlekłego świądu skóry [5, 6]. Szczególnie istotne dla zrozumienia wieloletniego podejścia lekarzy do problemu chorób skóry są prace Hipokratesa z Kos (400 r. p.n.e) – najwybitniejszego Asklepiady, który przyczyn schorzenia dopatrywał się w zaburzeniach dotyczących czterech cieczy (humorów): krwi (*sangius*), żółci (*cholos*), żółci czarnej (*melas cholos*) oraz śluzu (*phlegma*). Zaburzenie rów-

humours (*dyscrasia*) goes through a critical period (*krisis*) and becomes healed (*eukrasia*) when the balance between the humours is restored [6].

It seems that the problem of AD-associated chronic pruritus was well-known in ancient Rome. The Roman physician Celsus described a condition of the skin characterized by its thickening and hardening (lichenification?), dryness with intermittent periods of moisture, and itch [7]. Probably the earliest known description of a patient with advanced cutaneous atopy can be attributed to Gaius Suetonius Tranquillus (born in 69 AD), who included it in his work "The Twelve Caesars" ("De vita Caesarum"). According to Suetonius, the Emperor Augustus (recognized as the true founder of the Roman Empire) had a body "marred by [...] a number of hard, dry patches [...] caused by an itching of his skin and a too vigorous use of the scraper at the baths". He was also subject to "certain seasonal disorders: in early spring a tightness of the diaphragm; and when the sirocco blew, catarrh". The disorders, however, did not prevent him from being one of the longest-reigning rulers in world history. Interestingly, other members of the Emperor's family (founders of the Julio-Claudian dynasty) were also affected by atopic diseases. For example, the Emperor Claudius seems to have suffered from allergic rhinitis, similarly to his son Britannicus [8, 9].

## MIDDLE AGES

References to the therapy of skin conditions consistent with atopic dermatitis can be found in the medical encyclopaedia "The Canon of Medicine" compiled by Avicenna (980–1037). The author's remarkable analytical abilities are evident, for example, in that he prescribes short baths to patients with dry skin, noting that long baths cause the skin to become dry. Avicenna also described skin lesions resembling hand eczema and suggested balneological management of the condition [7].

## MODERN ERA

Descriptions of a skin condition consistent with what is referred today as atopic dermatitis are present in the first scientific tract on skin diseases (*De morbis cutaneis*) authored by the Italian physician Girolamo Mercuriale (1530–1606) and published in 1572. Intriguingly, the author described exudative skin lesions accompanied by pruritus in an infant. Mercuriale classified dermatoses on the basis of their primary location into those involving the head and neck, and others. Atopic dermatitis was included in the former group and defined as *achores* – exudative and pruritic skin lesions occurring in breast-fed infants [10]. The role of lactation in the development of cutaneous lesions was also emphasized by Francois Boissier de

nowagi humorów (*diskrazia*), przechodząc przez okres przesilenia (*krisis*), ulega wyleczeniu (*eukrasia*), kiedy wszystkie ciecze znowu pozostają w równowadze [6].

Wyda się, że problem przewlekłego świądu skóry związanego z AZS był dobrze znany w starożytnym Rzymie. Lekarz Celsus przedstawił opis schorzenia skóry cechującego się jej pogrubieniem i stwardnieniem (lichenifikacja?), suchością, okresową wilgotnością oraz świądem [7]. Prawdopodobnie najstarszy opis pacjenta z rozwiniętą atopią pochodzi z dzieła „Żywoty Cezarów” Swetoniusza Gajusza Trankwillusa (ur. w 69 r. n.e.). Cezarz Oktawian August (właściwy twórca potęgi Rzymu) miał „ciało [...] pokryte plamami [...] ponadto pewne zgrubienia skóry, powstałe w miejscach ze świerzbiących wyrzutów oraz z ciągłego i bardzo silnego używania skrobaczki kąpielowej, potworzyły coś w rodzaju narośli [...] z początkiem wiosny skłonny był do zapaleń wewnętrznych, w czasie wiatrów południowych cierpiał na katary”, co nie przeszkodziło mu być jednym z najdłużej panujących władców w historii świata. Ponadto pozostali członkowie rodziny cesarza (protoplasty dynastii julijsko-klaudyjskiej) także cierpieli na choroby atopowe, np. cesarz Klaudiusz miał, jak się wydaje, alergiczny nieżyt nosa, podobnie jak jego syn Brytanik [8, 9].

## ŚREDNIOWIECZE

Informacje na temat terapii schorzeń skóry przypominających AZS można odnaleźć w „Kanonie medycyny” Avicenny (980–1037). Niezwykle zdolności analityczne tego autora przejawiają się na przykład w stwierdzeniu konieczności krótkich kąpeli u pacjentów z skórą suchą, podczas gdy kąpiele długie powodują jej wysuszenie. Avicenna opisał także zmiany skórne przypominające wyprysk dłoni i zaproponował postępowanie balneologiczne [7].

## NOWOŻYTNOŚĆ

Opisy schorzenia skóry przypominającego AZS można odnaleźć w pierwszym podręczniku chorób skóry (*De morbis cutaneis*) wydanym w 1572 r., którego autorem jest włoski lekarz Girolamo Mercuriale (1530–1606). Co ciekawe, autor opisał sączące się zmiany skórne, którym towarzyszył świąd, u niemowlęcia. Mercuriale klasyfikował dermatozy w zależności od ich pierwotnej lokalizacji na dotyczące głowy wraz z szyją oraz inne. Atopowe zapalenie skóry zostało włączone do pierwszej grupy i określone jako *achores* – sączące i swędzące zmiany skórne występujące u dzieci karmionych piersią [10]. Wpływ laktacji na pojawianie się zmian skórnych podkreślał nazwą choroby także François Boissier de Sauvages de Lacroix, który w 1763 r. opisał jednostkę chorobową

Sauvages who, in 1763, described a nosological entity corresponding to today's AD and named it *tinea lactea*. The pioneer of French dermatology Jean-Louis Alibert (1768–1837), best known to contemporary dermatologists for the earliest descriptions of the most common cutaneous T-cell lymphoma – one of the main so-called dermatological masqueraders – mycosis fungoides) also left behind descriptions of wet and itchy lesions affecting children's skin (*teigne muqueuse*, *achor muqueuse*) [11]. The clinical descriptions presented by Alibert about the year 1806 may refer either to AD or infantile seborrheic dermatitis. The differential diagnosis of these two entities continues to pose clinical challenges even today. It is important to note that the French dermatologist, in line with the teachings of Hippocrates, categorically rejected any attempts to treat exudative lesions topically. The approach, it was claimed, might even lead to patient death due to a humoral imbalance which could only result in the curing of the disease through the stage of *krisis* [12].

The Latin expression *Noli me tangere* („Do not touch me”) was a fundamental rule followed by successive generations of dermatologists who, similarly to Pierre Rayer (1793–1867), a French dermatologist and nephrologist, were concerned that the remission of cutaneous lesions might cause a serious internal disease or, in line with the teaching of Pierre Louis Alphée Cazenave (1795–1877), advised patient waiting (equivalent to the contemporary “wait and see” approach), claiming that curing sick persons too rapidly could in fact be dangerous to them (*sic!*) [12, 13].

A revolution in the understanding of skin diseases initiated by the studies undertaken by British dermatologists including Robert Willan (1757–1812) and his student Thomas Bateman (1778–1821), who advised the classification of cutaneous diseases depending on the morphological traits of the primary lesion, hindered the process of gaining insights into the nature of atopic dermatitis for many years. Interestingly, the two dermatologists presented AD as *porrigo larvalis* (*porrigo* meaning mycosis, and *larvalis* – a ghost-like mask), *strophulus confertus* or *lichen agrius*. A fascinating review of information concerning the earliest medical images of atopic dermatitis in the medical literature was compiled by Wallach *et al.* in 2005 [14]. Rayer's studies seem to have shed a new light on the differentiation between acute and chronic eczema.

Sir Erasmus Wilson (1809–1884), one of the most prominent British dermatologists, an Egyptologist and President of the Biblical Archaeological Society, best known to most dermatologists for his first description of lichen planus (*lichen planus Wilsoni*), is credited with publishing the first account of *infantile eczema*. Notably, the author pointed out that atopic dermatitis might potentially follow a continuous course (i.e. pass from the

wą *tinea lactea* (tożsamą z AZS). Twórca dermatologii francuskiej Jean-Louis-Marc Alibert (1768–1837), znany najbardziej współczesnym dermatologom z pierwszych opisów najpowszechniej występującego chłoniaka T-komórkowego skóry – jednego z tzw. wielkich mistyfikatorów dermatologicznych – ziarniniaka grzybiastego, także przedstawił opisy wilgotnych i swędzących zmian na skórze u dzieci (*teigne muqueuse*, *achor muqueuse*) [11]. Opisy kliniczne zaprezentowane przez Alibourea ok. 1806 r. mogą dotyczyć zarówno AZS, jak i łojotokowego zapalenia skóry wieku dziecięcego, których diagnostyka różnicowa jest wciąż istotnym problemem klinicznym. Warto podkreślić, że francuski dermatolog – zgodnie z nauką Hipokratesa – zdecydowanie odrzucał próby leczenia miejscowego zmian wysiękowych, które mogło skutkować nawet śmiercią pacjenta (skutek zachwiania równowagi humorów, które jedynie poprzez stadium *krisis* mogło doprowadzić do wyleczenia choroby) [12].

Pochodzący z łaciny zwrot *Noli me tangere* („Nie dotykaj mnie”) to myśl przyświecająca wielu kolejnym pokoleniom dermatologów, którzy podobnie jak Pierre Rayer (1793–1867) – francuski dermatolog i nefrolog, obawiali się, że remisja zmian skórnych spowoduje poważną chorobę internistyczną, lub – podobnie jak Pierre Louis Alphée Cazenave (1795–1877) – zalecali cierpliwe oczekiwanie (odpowiednik współczesnej postawy *wait and see*), ponieważ zbyt szybkie wyleczenie pacjenta może być dla niego groźne (*sic!*) [12, 13].

Rewolucja w rozumieniu chorób skóry zapoczątkowana przez prace dermatologów brytyjskich: Roberta Willana (1757–1812) oraz jego studenta Thomasa Batemana (1778–1821), którzy zalecali klasyfikowanie schorzeń skóry w zależności od morfologii wykwitu pierwotnego, na wiele lat utrudniła zrozumienie fenomenu schorzenia, jakim jest atopowe zapalenie skóry. Ponadto dermatolodzy ci przedstawiali AZS jako *porrigo larvalis* (*porrigo* – grzybica, *larvalis* – przypominająca maskę ducha), *strophulus confertus* lub *lichen agrius*. Fascynującego przeglądu informacji dotyczących najwcześniejszych rycin medycznych obrazujących AZS w piśmiennictwie medycznym dokonali w 2005 r. Wallach i wsp. [14]. Wydaje się, że prace Rayera rzuciły nowe światło na rozróżnienie wyprysku ostrego i przewlekłego.

Sir Erasmus Wilson (1809–1884) – jeden z najbardziej znanych brytyjskich dermatologów, egiptolog i prezydent Stowarzyszenia Archeologii Biblijnej, znany większości dermatologów z opisanie liszaja płaskiego (*lichen planus Wilsoni*), opublikował pierwszy opis wyprysku dziecięcego (*infantile eczema*). Autor zwrócił uwagę na możliwy przewlekły przebieg schorzenia (tzn. przejście AZS wieku dziecięcego w AZS wieku dojrzałego) oraz zróżnicowanie wy-

infantile to the adult type) and that skin lesions varied throughout the course of the disease depending on its phase. The claims were revolutionary in that they undermined the long-held views first proposed by Willan and Bateman [15].

Another turning point in the evolution of knowledge about atopic dermatitis came with the insights gained by Ferdinand von Hebra (1816–1880), the founder of the New Vienna School of Dermatology, and Moritz Kaposi (1837–1902) – his student and subsequently son-in-law and successor. Hebra described prurigo-like lesions affecting extensor surfaces of lower extremities (*prurigo ferox*; currently regarded as a variant of AD). Hebra and Kaposi also observed that eczema-like lesions could be induced by crotonic oil and concluded that eczema was caused by external factors. Hebra identified exudative papules accompanying chronic eczema and differentiated them from lichen planus lesions [16]. Ferdinand von Hebra firmly rejected Alibert's hypothesis about the role of the nutritional factor in the development of *prurigo*-type skin lesions [15]. The French school of dermatology made a particularly valuable contribution to the development of knowledge about AD. Ernest Henri Besnier (1831–1909), medical director of the Hôpital Saint-Louis in Paris, coined the well-known phrase about pruritus as the primary symptom of atopic dermatitis stating *le premier symptôme et le symptôme premier* [17]. The dermatologist is also credited with inventing the classical name of the disorder: *prurigo diathésiques*. Besnier highlighted the continuum of AD lesions and pointed out that the disease might coexist with bronchial asthma, allergic rhinitis and food allergy. As Holger Haxthausen aptly noted in 1925, "Besnier was the first to separate the disease from the chaos of the *prurigios*" [15].

Louis-Anne-Jean Brocq (1856–1928) and Leonard Jacquet (1860–1914) introduced the notion of lichenification (lichen formation) presenting as clinically distinct thickening, hardening and discolouration of the skin, and accentuated skin markings. The concept of lichenification of skin lesions, i.e. so-called superimposed skin condition resulting from prolonged irritation (scratching), constitutes a bridge between the notion of eczema and prurigo. Brocq and Jacquet originated the term *neurodermatitis* (chronic pruritic skin disorder seen in anxious, nervous individuals) and classified the disease into two forms: localized and disseminated. For many years, dermatologists regarded *neurodermatitis* as synonymous with the disease entity which is currently identified as AD [15].

## CONTEMPORARY ERA

In 1923, Arthur Fernandez Coca (1875–1959) and Robert A. Cooke (1880–1960) (with the collaboration of linguist Edward Perry from Columbia University) coined the term *atopy* (Greek *atopos* – out of place,

kwitów skórnych w przebiegu choroby w zależności od jej fazy (co stanowiło swoistą rewolucję w stosunku do utartych poglądów Willana i Batemana) [15].

Kolejnym punktem zwrotnym w rozwoju wiedzy na temat AZS były obserwacje Ferdinanda von Hebry (1816–1880) – twórcy wiedeńskiej szkoły dermatologicznej, oraz jego ucznia, a potem zięcia i następcy Moritza Kaposiego (1837–1902). Hebra opisał zmiany świerzbiączkowe obejmujące wyprostne powierzchnie kończyn dolnych (*prurigo ferox*; współcześnie rozumiane jako wariant AZS). Hebra i Kaposi dokonali także obserwacji dotyczących wywoływania zmian wypryskowych przy użyciu oleju krotonowego i wysnuli wniosek o zewnętrznych przyczynach wyprysku. Hebra zidentyfikował wysiękowe zmiany grudkowe w wyprysku przewlekłym i odróżniał je od zmian występujących w przebiegu liszaja płaskiego [16]. Ferdinand von Hebra zdecydowanie odrzucał hipotezę Aliberta o znaczeniu czynnika żywieniowego w rozwoju zmian skórnych typu *prurigo* [15]. Francuska szkoła dermatologiczna wniosła szczególnie wkład w rozwój wiedzy na temat AZS. Ernest Henri Besnier (1831–1909), dyrektor Szpitala św. Ludwika w Paryżu, był twórcą słynnego zdania określającego świąd – *le premier symptôme et le symptôme premier* [17]. To właśnie temu dermatologowi zawdzięczamy także klasyczną nazwę schorzenia *prurigo diathésiques*. Besnier zwracał uwagę na *continuum* zmian w przebiegu AZS, a także możliwe współistnienie choroby skóry z astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa oraz alergią pokarmową. Jak to trafnie ujął Holger Haxthausen w 1925 r.: „Besnier był pierwszym, który wyekstrahował AZS z chaosu *prurigios*” [15].

Louis-Anne-Jean Brocq (1856–1928) oraz Leonard Jacquet (1860–1914) byli twórcami pojęcia lichenifikacji (zliszajowacenia; łac. *lichenificatio*, *lichen* – liszaj, *facio* – robić), które oznacza klinicznie widoczne zgrubienie, stwardnienie i przebarwienie skóry oraz jej wzmożone poletkowanie. Koncepcja lichenifikacji zmian skórnych, tzw. stanu narzuconego skóry wynikającego z jej przewlekłego drażnienia (drapanie), stanowi pomost między pojęciem wyprysku oraz świerzbiączki. Brocq i Jacquet ustalili pojęcie i podzielili *neurodermatitis* (przewlekłą chorobę świądową skóry występującą u osób „nerwicowych”) na zlokalizowane i rozsiane. Ten ostatni przez wiele lat stanowił dla dermatologów synonim jednostki chorobowej obecnie identyfikowanej jako AZS [15].

## WSPÓŁCZESNOŚĆ

W 1923 r. Arthur Fernandez Coca (1875–1959) i Robert A. Cooke (1880–1960) (przy udziale lingwisty Edwarda Perry'ego z Uniwersytetu Columbia) wprowadzili pojęcie *atopia* (gr. *atopos* – dziwny) dla okre-

strange) to describe allergic rhinitis, urticaria and asthma [18, 19]. In 1933, an American-born and Europe-educated (in clinics headed by Josef Jadassohn in Germany and Bruno Bloch – founder of allergological dermatology – in Switzerland) dermatologist Marion Baldur Sulzberger (1895–1983) and his mentor Fred Wise (1881–1950), were the first to use the term “atopic dermatitis” in a paper which appeared in the high-profile yearly journal *Year Book of Dermatology and Syphilology* [20]. The scientists presented in their paper a total of nine qualities of AD including:

- 1) atopic family history,
- 2) antecedent infantile eczema,
- 3) characteristic locations of skin lesions: creases of elbows and knees, neck, chest and face (mainly eyelids),
- 4) greyish/brownish skin colouration within lesions,
- 5) absence of “true vesicles” within skin lesions (clinical and histological criterion),
- 6) vasomotor “instability” and irritability,
- 7) negative results of patch tests,
- 8) positive results of prick tests and intradermal tests,
- 9) presence of reagins in the blood serum [20].

An analysis of the criteria for the diagnosis of the disease presented by Sulzberger and Wise makes it possible to understand the term they chose for the disorder they isolated from the spectrum of eczematous diseases. Incidentally, early 20<sup>th</sup> century was a period of rapid development of allergology. The term allergy was introduced by the Viennese paediatrician Clemens von Pirquet (1874–1929) as far back as in 1906 to refer to an altered (Greek *allos*) reaction (Greek *ergon*) observed in a child following a second injection of streptococcal anatoxin obtained from horse serum [19, 21]. In 1919, a case was described of a patient without any previous symptoms of allergy who suffered a severe asthma attack after exposure to horsehair (during a horse ride) following the transfusion of blood collected from a donor with horse allergy. New insights into immediate allergic reactions are attributed to Carl Prausnitz and Heinz Küstner who, in their experiments conducted in 1921, found that blood serum contained a factor (which Coca named reagin) responsible for the transfer of allergy by the blood route (Prausnitz-Küstner reaction). An interesting story is associated with the discovery of IgE by teams of scientists from the USA (Teruko and Kimshige Ishizak) and Sweden (Hans Benich and Gunnar Johansson) [22]. The year 1969 saw the publication of two studies expanding the knowledge of AD: one, published in *Journal of Immunology*, was a summary of research on IgE; the other, published in *Archives of Dermatology*, highlighted an increased level of this immunoglobulin in patients with AD [23, 24]. The discovery of IgE in the late

ślenia kataru alergicznego, pokrzywki oraz astmy [18, 19]. W 1933 r. wykształcony w Europie (kliniki Josefa Jadassohna w Niemczech i Bruno Blocha – twórcy dermatologii alergologicznej w Szwajcarii) Amerykanin Marion Baldur Sulzberger (1895–1983) oraz jego mentor Fred Wise (1881–1950) na łamach niezwykle opiniotwórczego, wydawanego raz w roku *Year Book Dermatology and Syphilology* po raz pierwszy użyli określenia atopowe zapalenie skóry [20]. Naukowcy przedstawili w artykule dziewięć cech AZS:

- 1) choroby atopowe w rodzinie pacjenta,
- 2) wyprysk dziecięcy w przeszłości,
- 3) charakterystyczna lokalizacja zmian skórnych: zgięcia łokciowe i kolanowe, szyja, klatka piersiowa, twarz (zwłaszcza powieki),
- 4) szarobrązowa barwa skóry w obrębie zmian,
- 5) brak „prawdziwych pęcherzyków” w obrębie zmian skórnych (kryterium kliniczne i histologiczne),
- 6) „niestabilność” wazomotoryczna i skłonność do podrażnień,
- 7) negatywne wyniki testów płatkowych,
- 8) dodatnie wyniki testów punktowych oraz testów śródskórnych,
- 9) obecność reagin w surowicy chorych [20].

Analiza kryteriów rozpoznawania choroby przedstawionych przez Sulzbergera i Wise’a umożliwia zrozumienie terminu, który wybrali dla wyodrębniono AZS z gąszczy schorzeń wypryskowych. Początek XX wieku to okres bujnego rozwoju *alergologii* – terminu tego użył po raz pierwszy wiedeński pediatra Clemens von Pirquet (1874–1929) już w 1906 r. von Pirquet nazwał tak zmieniony (gr. *allos*) sposób reagowania (gr. *ergon*) dziecka na powtórnie wstrzykniętą anatoksynę streptokokową otrzymaną z surowicy końskiej [19, 21]. W 1919 r. opisano przypadek chorego, który dotychczas nie miał objawów alergii i u którego ciężki napad astmy oskrzelowej związany z narażeniem na włosie końskie (konna przejażdżka) był poprzedzony przetoczeniem krwi pobranej od osoby z alergią na sierść końską. Zrozumienie reakcji typu natychmiastowego zawdzięczamy eksperymentom Carla Prausnitza i Heinza Küstnera. W 1921 r. udowodnili oni, że w surowicy istnieje czynnik (który Coca nazwał reaginą) odpowiadający za przenoszenie alergii poprzez krew (reakcja Prausnitza-Küstnera). Niezwykle ciekawa jest historia odkrycia IgE przez zespoły naukowców z USA (Teruko i Kimshige Ishizaków) oraz Szwecji (Hans Bennich i Gunnar Johansson) [22]. W 1969 r. ukazały się dwie prace ważne dla rozwoju wiedzy na temat AZS. Pierwsza opublikowana w *Journal of Immunology* stanowiła podsumowanie badań nad IgE, druga opublikowana w *Archives of Dermatology* zwracała uwagę na podwyższone stężenie tej immunoglobuliny u chorych na AZS [23, 24]. Odkrycie IgE umożliwiło w końcu lat 80. ubiegłego wieku dokonanie podzia-

1980s made it possible to classify AD into extrinsic AD and intrinsic AD vel atopiform dermatitis, mirroring Rackemann's division of asthma into extrinsic and intrinsic types [25, 26].

The term "atopic dermatitis" has been viewed as controversial in dermatological circles ever since it was first proposed. Already in 1934, Sulzberger and Coca confirmed that symptoms of atopy did not occur in all patients with AD [15]. However, atopic dermatitis gradually replaced synonymous names of the disorder (e.g. *constitutional eczema* – term preferred by the French school of dermatology represented by Robert Degos; or *neurodermatitis* – term chosen by German-speaking dermatologists). Atopic dermatitis is included in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10), used in Poland since 1996, under the name of Besnier's prurigo (L20.0), which is consistent with Paul Nexmand's view from 1948 (based on a clinical analysis of 100 adult patients with AD; incidentally, Besnier based his theses on the observations of three teenagers with AD) [15, 27]. In 2001 the European Academy of Allergy and Clinical Immunology proposed replacing the term atopic dermatitis by atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS) with differentiation into allergic AEDS (both IgE-associated and non-IgE-associated) and non-allergic AEDS. The experts admitted that the greatest challenge while working on the document was reaching a consensus on the nomenclature of dermatological aspects of allergic disorders [28]. The next attempt to systematize the nomenclature of allergic dermatological disorders, endorsed by the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, took place in 2003. Unfortunately, the term *eczema* (classified into two subtypes: atopic and non-atopic), which was meant to replace AD, was not widely recognized by physicians and researchers [29].

Another significant paper on atopic dermatitis, authored by Lewis Webb Hill (1889–1968) and Sulzberger, was published in 1935. The authors argued that the disorder had similar aetiology regardless of the patient's age, with differences in the morphology of cutaneous lesions depending on skin. They also introduced the division of AD into phases (0–2 years, 2–12 years and atopic dermatitis in adults) which was used till today [30].

In 1952, a report was published on the application of hydrocortisone acetate (compound F) in the topical therapy of skin diseases. Sulzberger and Victor H. Witten (1916–2007) needed only 34 lines of text, a single table and one literature reference to share information which fundamentally revolutionized topical dermatological treatment and provided a new viewpoint on the therapy of skin diseases. As Howard Maibach famously said, the history of topical

łu AZS (wzorowanego na podziale astmy dokonanej przez Rackemana) na dwie grupy: zewnątrzpochodne (atopowe) AZS (*extrinsic AD*) oraz wewnątrzpochodne (nieatopowe) AZS (*intrinsic AD vel atopiform dermatitis*) [25, 26].

Termin *atopowe zapalenie skóry* od samego początku wzbudzał duże kontrowersje w środowisku dermatologów. Już w 1934 r. Sulzberger i Coca potwierdzili, że objawy atopii nie występują u wszystkich pacjentów z AZS [15]. Stopniowo jednak nazwa AZS zastępowała inne synonimy choroby (np. *constitutional eczema* – termin preferowany przez francuską szkołę dermatologii reprezentowaną przez Roberta Degosa lub *neurodermatitis* – termin wybierany przez dermatologów niemieckojęzycznych). W obowiązującej w Polsce od 1996 r. Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) AZS funkcjonuje pod nazwą świerzbiączka skazowa Besniera (L20.0). Odpowiada to pogładowi Paula Nexmanta z 1948 r. opartego na analizie klinicznej 100 dorosłych chorych na AZS; co ciekawe, Besnier w swoich tezach opierał się na obserwacji trzech nastolatków z AZS [15, 27]. W 2001 r. Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej dokonała próby zamiany terminu atopowe zapalenie skóry na zespół atopowego wyprysku lub zapalenia skóry (ZAZS; *the atopic eczema/dermatitis syndrome* – AEDS), z rozróżnieniem na alergiczny ZAZS (zarówno związany z IgE, jak i niezwiązany z IgE) oraz niealergiczny ZAZS. Eksperci przyznali, że największym wyzwaniem w trakcie prac nad dokumentem było osiągnięcie kompromisu w sprawie nazewnictwa dermatologicznych aspektów schorzeń alergicznych [28]. Kolejna próba uporządkowania nazewnictwa alergicznych schorzeń dermatologicznych, sygnowana przez Komitet ds. Nazewnictwa Światowej Organizacji Alergii, miała miejsce w 2003 r. Niestety termin wyprysk (z podziałem na atopowy i nieatopowy), który miał zastąpić termin AZS, nie zyskał powszechnego uznania u lekarzy i badaczy [29].

W 1935 r. opublikowano kolejną ważną pozycję piśmienniczą dotyczącą AZS autorstwa Lewisa Webba Hilla (1889–1968) i Sulzbergera, którzy postulowali podobną etiologię schorzenia, niezależnie od wieku chorego, zwracając uwagę na różną morfologię zmian skórnych w zależności od wieku. Wprowadzili także obowiązujący do dziś podział AZS na fazy: 0–2 lat, 2–12 lat i AZS wieku dorosłego [30].

W 1952 r. ukazał się raport dotyczący zastosowania octanu hydrokortyzonu (substancji F) w terapii miejscowej chorób skóry. Sulzberger i Victor H. Witten (1916–2007) w obrębie 34 wersów, jednej tabeli oraz jednej pozycji piśmiennictwa zamieścili informacje, które na zawsze w sposób bezprecedensowy spowodowały przełom w miejscowym leczeniu dermatologicznym i wpłynęły na nowe postrzeganie terapii chorób skóry.

therapy of dermatological diseases should be divided into two eras: BC (before corticosteroids) and AC (after corticosteroids) [31, 32]. The authors presented the outcomes of therapy with the studied compound in 19 patients (aged 2–56 years), 8 of whom had AD. An excellent clinical effect, mainly in terms of reduced itching and erythema, was observed in 6 patients [31]. Topical glucocorticosteroids were essentially the only effective and the most important element of antiinflammatory therapy of skin disorders for nearly half a century.

The studies by Scholtz published in the 1960s focused on the important role of skin care in AD. Scholtz linked skin irritation associated with the disease to skin exposure to water and soap (both while taking a bath and shower). Consequently, he recommended abstaining from hygienic procedures until achieving an improvement in skin condition with topical steroids. Another point worth emphasizing is that Scholtz in his papers advised that every patient with AD should be provided with a set of written instructions on skin care and therapy [33, 34].

The first diagnostic criteria for atopic dermatitis were published by Georg Rajka, a Hungarian-born dermatologist working in Norway (1925–2013). In 2016, Anderssen *et al.* in their article summarized the significance of all recognized criteria for the diagnosis of the disease [35]. It needs to be noted that the diagnosis of AD, particularly if the disease has an atypical course, may be difficult, because there are no laboratory test results or specific skin lesions with distinctive histological features characteristic solely of atopic eczema [36]. The most important criteria for the diagnosis of AD was presented by the American dermatologist Jon M. Hanifin and Rajka in 1980, becoming one of the most frequently quoted papers in the fields of dermatology and allergology (table 1) [35, 37]. The criteria proposed by Hanifin and Rajka were an effect of a debate and compromise reached by experts participating in the first International Symposium on Atopic Dermatitis which was held in Oslo in 1979 on the initiative of Georg Rajka. Although the criteria presented in 1980 may appear complicated, they continue to be used as the main algorithm for the diagnosis of the disease. None of the criteria published later (e.g. Kang and Tian, Lillehammer, UK Working Party, ISAAC and others) have earned such widespread acceptance as those developed by Hanifin and Rajka.

In 1987, a group of Japanese scientists headed by Tohru Kino isolated a compound designated as FK-506 (currently called tacrolimus) from *Streptomyces tsukubaensis* bacteria isolated from a soil sample obtained on Mount Tsukuba in northern Japan [38, 39]. The development of a new immunosuppressive drug, which does not induce some of the adverse reactions typical of topical glucocorticosteroids (particularly

Słynne jest zdanie Howarda Maibacha, który dzieli ery miejscowej terapii schorzeń dermatologicznych na BC (*before corticosteroids*) oraz AC (*after corticosteroids*) [31, 32]. Autorzy przedstawili wyniki terapii badaną substancją 19 chorych w wieku 2–56 lat, z których 8 chorowało na AZS. Doskonały efekt kliniczny (oceniony głównie na podstawie redukcji świądu i zmniejszenia rumienia) zaobserwowano u 6 chorych [31]. Przez prawie pół wieku miejscowe glikokortykosteroidy stanowiły w zasadzie jedyny skuteczny i najważniejszy element terapii przeciwzapalnej schorzeń skóry.

Prace Scholtza z lat 60. ubiegłego wieku koncentrowały się na znaczeniu pielęgnacji skóry w AZS. Scholtz łączył podrażnienie skóry w przebiegu choroby z narażeniem na wodę i mydło (zarówno podczas kąpieli w wannie, jak i pod prysznicem), dlatego zalecał wstrzymanie się od zabiegów higienicznych do czasu uzyskania poprawy stanu skóry (przy użyciu miejscowych steroidów). Ważna jest porada zawarta w artykułach tego autora dotycząca konieczności wydawania pisemnej instrukcji pielęgnacji skóry oraz terapii dla każdego pacjenta chorego na AZS [33, 34].

Pierwsze kryteria diagnostyczne AZS opublikowane zostały przez pracującego w Norwegii dermatologa pochodzącego z Węgier Georga Rajkę (1925–2013). W 2016 r. ukazał się artykuł Anderssena i wsp. podsumowujący znaczenie wszystkich uznanych kryteriów rozpoznawania choroby [35]. Należy pamiętać, że rozpoznanie AZS, zwłaszcza w przypadku nietypowego przebiegu, bywa utrudnione, brakuje bowiem wyników laboratoryjnych i swoistych zmian skórnych z odrębnym obrazem histologicznym, charakterystycznych wyłącznie dla wyprysku atopowego [36]. Najbardziej znane kryteria rozpoznawania atopowego zapalenia skóry zostały przedstawione przez Amerykanina Jona M. Hanifina i Rajkę w 1980 r. i stały się jedną z najczęściej cytowanych pozycji piśmienniczych w dziedzinie dermatologii i alergologii (tab. 1) [35, 37]. Powstanie kryteriów Hanifina i Rajki jest efektem dyskusji (i kompromisu) ekspertów w trakcie Pierwszego Międzynarodowego Sympozjum AZS, które odbyło się w Oslo z inicjatywy Georga Rajki w 1979 r. Pomimo pozornego skomplikowania kryteria zaprezentowane w 1980 r. stanowią wciąż dominujący algorytm rozpoznawania choroby. Żadne z później opublikowanych kryteriów (kryteria Kang i Tian, kryteria Lillehammer, kryteria UK Working Party, ISAAC i inne) nie znalazły tak powszechnej akceptacji jak kryteria Hanifina i Rajki.

W 1987 r. grupa naukowców japońskich pod kierunkiem Tohru Kino wyizolowała substancję określoną jako FK-506 (obecnie nazywaną takrolimusem) z bakterii *Streptomyces tsukubaensis* pozyskanych z próbki ziemi znalezionej w północnej Japonii na górze Tsukuba [38, 39]. Pojawienie się nowego leku immunosupresyjnego (pozbawionego części działań niepożądanych typowych dla miejscowo stosowanych



**Table 1.** The 1980 Hanifin and Rajka Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis ("gold standard") [37]**Tabela 1.** Kryteria Hanifina i Rajki z 1980 r. („złote kryteria”) rozpoznania atopowego zapalenia skóry [37]

Major criteria/Kryteria główne	Minor criteria/Kryteria dodatkowe
1. Pruritus/Świąd	1. Xerosis/Suchość skóry
2. Chronic and relapsing course/Przewlekły i nawrotowy przebieg	2. Ichthyosis, palmar hyperlinearity, keratosis pilaris/ Rybia łuska, pobruzdowanie dłoni, rogowacenie mieszkowe
3. Typical morphology and distribution of lesions (age-dependent: face in children, flexural areas of extremities in adults)/ Charakterystyczna morfologia i lokalizacja zmian (zależna od wieku: twarz – dzieci, zgięcia kończyn – dorośli)	3. Immediate skin reactivity (+ skin prick tests)/Natychmiastowe reakcje skórne (+ punktowe testy skórne)
4. Personal and/or family history of atopy/Osobniczy i/lub rodzinny wywiad atopowy	4. Early age of onset of skin lesions (in childhood)/Wczesne wystąpienie zmian skórnych (dzieciństwo)
	5. Tendency toward recurrent cutaneous infections (viral and/or bacterial)/Skłonność do nawrotowych zakażeń skóry (wirusowych i/lub bakteryjnych)
	6. Non-specific hand and/or foot eczema/Nieswoisty wyprysk rąk i/lub stóp
	7. Nipple eczema/Wyprysk sutków
	8. Cheilitis
	9. Recurrent conjunctivitis/Nawrotowe zapalenie spojówek
	10. Dennie-Morgan infraorbital fold/Objaw (fałd) Dennie-Morgana
	11. Keratoconus/Stożek rogówki
	12. Anterior subcapsular cataract/Zaćma podtorebkowa przednia
	13. Orbital darkening/Zacienienie (przebarwienie) skóry wokół oczu
	14. Pityriasis alba/Łupież biały
	15. Anterior neck fold/Przedni fałd szyjny
	16. Itch when sweating/Świąd skóry po spoceniu
	17. Food intolerance/Nietolerancja pokarmów
	18. Intolerance of wool/Nietolerancja wełny
	19. Course influenced by emotional factors/Zaostrzenie zmian skórnych po stresach
	20. White dermographism/Biały dermatografizm
	21. Facial pallor or erythema/Rumień lub błądźliwość twarzy
	22. Perifollicular accentuation/Akcentacja mieszków włosowych
	23. Elevated IgE concentration (atopy)/Podwyższone stężenie IgE (atopia)

the atrophogenic effect), opened up a new era in the therapy of AD. Subsequent papers published in *Lancet* (1994, observational study of adult patients) and in *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (1998, observational study of paediatric population with AD) corroborated the efficacy of tacrolimus. As a result, the drug was approved for standard therapy worldwide in December 2000. Another topical calcineurin inhibitor – pimecrolimus – was launched precisely 1 year later [40–42]. Unfortunately, the wide range of applications of these innovative drugs ground to a halt following the decision made by the Pediatric Advisory Committee Food and Drug Administration (PAC FDA) in February 2005. After analyzing newly completed studies on the carcinogenic effect of orally administered tacrolimus in monkeys, PAC FDA issued a communication which required that printed drug information should be revised and a warning should be added about a hypothetical risk of lymphoma in patients treated with TCI (so-called FDA black box warning of 2006). In addition, a recommendation was made to add a note stating that the safe-

glikokortykosteroidów, zwłaszcza efektu atrofogennego) otworzyło nową erę w terapii AZS. Kolejne prace opublikowane w *Lancet* (w 1994 r. obserwacja chorych dorosłych) oraz w *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (w 1998 r. obserwacja grupy dzieci chorych na AZS) potwierdziły efektywność takrolimusu, co spowodowało wprowadzenie leku do standardowej terapii na świecie w grudniu 2000 r. Również rok później wprowadzono kolejny miejscowy inhibitor kalcyneuryny – pimecrolimus [40–42]. W lutym 2005 r. Pediatriczny Komitet Doradczy FDA (*Pediatric Advisory Committee Food and Drug Administration* – PAC FDA) po analizie nowo ukończonych badań dotyczących efektu nowotworowego po doustnym zastosowaniu takrolimusu u małp wydał zalecenie zmiany druków informacyjnych i dodanie ostrzeżenia o hipotetycznym ryzyku wystąpienia chłoniaków u chorych leczonych miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny (tzw. *FDA black box warning* w 2006 r.). Jednocześnie za wskazane uznano dodanie uwagi, że nie ustalono długoterminowego bezpieczeństwa stosowania tych leków, zmieniając wskazania rejestracyjne i uznając

ty of long-term use of TCI had not been established, changing the approved indications and recognizing tacrolimus and pimecrolimus as second-line drugs in the therapy of AD [42]. Numerous studies in subsequent years (such as the 10-year PEER and APPLES studies investigating the safety of pimecrolimus and tacrolimus, respectively) unequivocally demonstrated the safety of TCI therapy [43].

The next milestone in the evolution of knowledge about AD was the letter by Palmer *et al.* published in the prestigious journal *Nature* in 2006. The publication addressed the role of mutations in the filaggrin gene as a major predisposing factor for the development of the disease [44]. Filaggrin (filament aggregating protein – FLG) was originally identified and named by Beverly Dale in Seattle in 1982 [45]. FLG (molecular mass 37 kD) is a product of cleavage of profilaggrin (molecular mass 500 kD) which is present in the stratum granulosum of the epidermis (keratohyalin granules) through dephosphorylation and proteolytic processing (inhibition of the protease cascade). The role of filaggrin is the aggregation (clustering) of keratin fibres which is expressed morphologically as a change in the shape (flattening) of keratinocytes. Filaggrin together with keratin are the chief protein components of the epidermis. In the process of further transformations taking place within the epidermis, the protein builds the components of the keratinocyte cornified envelope (covalent bonds are formed owing to transglutaminases) and ultimately undergoes proteolysis to amino acids (particularly histidine and glutamine) and polycarboxylic acids (urocanic acid (UCA), pyrrolidone-5-carboxylic acid (PCA) constituting natural moisturizing factor (NMF)). In addition to the cornified envelope and intercellular lipid lamellae, products of the breakdown of keratin and filaggrin complexes are the main components maintaining the integrity of the epidermal barrier [46, 47]. Among approximately 40 mutations of the FLG gene known in the European population, the two most common include the R501X substitution and 2282del4 deletion, which lead to the epidermal depletion of profilaggrin. Studies investigating FLG gene mutations across European populations have found that their prevalence varies from 3% in Italy, 15.2–22.9% in Germany and 40.2–42% in the UK, to 45.2–55.8% in Ireland [48]. The majority of patients with atopic dermatitis do not present mutations affecting the FLG gene, and 60% of carriers do not develop allergic diseases, which is reflected in the currently held belief that “FLG mutations are neither necessary nor sufficient to cause atopic dermatitis” [49].

In 2017, two new products were launched to the market of drugs dedicated to the treatment of atopic dermatitis. They include crisaborol (introduced in Feb-

takrolimus i pimecrolimus za leki drugiego wyboru w terapii AZS [42]. Liczne przeprowadzone w następnych latach badania, np. 10-letnie badania PEER i APPLES dotyczące bezpieczeństwa stosowania odpowiednio pimecrolimusu i takrolimusu, jednoznacznie wykazały bezpieczeństwo terapii przy użyciu miejscowych inhibitorów kalcyneuryny [43].

Kolejnym krokiem milowym w rozwoju wiedzy na temat AZS była publikacja z 2006 r. Palmer i wsp. opublikowali w prestiżowym czasopiśmie *Nature* pracę (list) dotyczącą znaczenia mutacji w genie filagryny jako najważniejszego elementu patofizjologicznego w rozwoju choroby [44]. Filagryna (*filament aggregating protein* – FLG) to białko, które zidentyfikowała i nazwała Beverly Dale pracująca w Seattle w 1982 r. [45]. Filagryna o masie cząsteczkowej 37 kD jest produktem rozpadu profilagryny (masa cząsteczkowa 500 kD) obecnej w warstwie ziarnistej naskórka (ziarna keratohialiny) na drodze defosforylacji oraz obróbki proteolitycznej (zahamowania kaskady proteazowej). Zadaniem FLG jest agregacja (spajanie) włókien keratynowych, czego morfologicznym wyrazem jest zmiana kształtu keratynocytów (spłaszczenie). Filagryna wraz z keratyną stanowią główne składniki białkowe naskórka. W trakcie dalszych przemian w obrębie naskórka białko to buduje elementy koperty rogowej keratynocytu (wiązania kowalencyjne uzyskiwane są dzięki transglutaminazom) i ostatecznie ulega proteolizie do aminokwasów (zwłaszcza histydyny i glutaminy), kwasów polikarboksylowych [kwas urokainowy (UCA), kwas piroli-dono-5-karboksylowy (PCA)] wchodzących w skład naturalnego czynnika nawilżającego (*natural moisturizing factor* – NMF). Produkty degradacji kompleksów keratyn i filagryny stanowią, obok koperty rogowej i międzykomórkowych blaszek lipidowych, podstawowy element utrzymujący „szczelność” bariery naskórkowej [46, 47]. Spośród ok. 40 znanych mutacji genu FLG w populacji europejskiej dwie najczęstsze to substytucja R501X oraz delecja 2282del4, które prowadzą do braku profilagryny w naskórku. W badaniach dotyczących mutacji genu FLG w populacjach europejskich ustalono, że jest ona zróżnicowana i wynosi: 3% we Włoszech, 15,2–22,9% w Niemczech, 40,2–42% w Wielkiej Brytani, 45,2–55,8% w Irlandii [48]. U większości pacjentów chorujących na AZS nie występują mutacje dotyczące genu FLG, a u 60% nosicieli nie występują choroby alergiczne, co znajduje odzwierciedlenie w obowiązującym obecnie poglądzie, że mutacja genu FLG jest jedynie jednym z wielu elementów składających się na patofizjologię AZS (*FLG mutations are neither necessary nor sufficient to cause atopic dermatitis*) [49].

W 2017 r. wprowadzono dwa nowe preparaty: crisaborol – inhibitor fosfodiesterazy, który został zarejestrowany przez FDA w lutym 2017 r. do terapii AZS

ruary 2017), a phosphodiesterase inhibitor approved by the FDA for the therapy of mild or moderate AD in patients over 2 years of age, and dupilumab, a human monoclonal antibody blocking the  $\alpha$  chain of the IL-4 receptor (targeted blocker of the IL-4/IL-13 signalling pathway) approved by the FDA for the therapy of moderate and severe AD in March 2017 [50].

A review of subsequent milestones in the history of atopic dermatitis points, optimistically, to the increasingly targeted and effective treatment of the disease. The extraordinary complex of genetic, epigenetic, environmental and immunological interactions with the superimposed epidermal barrier defect resulting in the development of AD will probably continue to captivate physicians and scientists alike for many years to come. However, it seems that only thorough fascination with an issue may ultimately lead to its resolution.

o małym lub średnim nasileniu u pacjentów powyżej 2. roku życia, i dupilumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące łańcuch  $\alpha$  receptora dla interleukiny 4 (IL-4) (preparat celowany blokujący ścieżkę sygnałową IL-4/IL-13), który został zarejestrowany przez FDA w marcu 2017 r. w leczeniu AZS o średnim i dużym nasileniu [50].

Analiza dotychczasowych kamieni milowych w historii AZS wskazuje na optymistyczny fakt istnienia coraz bardziej ukierunkowanej i skutecznej terapii tej choroby. Niezwykły kompleks interakcji genetyczno-epigenetyczno-środowiskowo-immunologicznych z nakładającym się defektem bariery naskórkowej, którego wynikiem jest AZS, przez jeszcze wiele lat będzie zapewne fascynował lekarzy i naukowców. Wydaje się, że tylko z fascynacji problemem może powstać jego rozwiązanie.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## References

### Piśmiennictwo

- Nowicki R., Trzeciak M., Wilkowska A., Sokołowska-Wojdyło M., Ługowska-Umer H., Barańska-Rybak W., et al.: Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Postępowanie Dermatol Alergol* 2015, 32, 239-249.
- Leung D.Y., Guttman-Yassky E.: Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 134, 769-779.
- Weidinger S., Novak N.: Atopic dermatitis. *Lancet* 2016, 387, 1109-1122.
- Jaworek A.K.: Świerz – choroba znana, ale wciąż niedoceniana. *Dermatol Dypl* 2015, 6, 36-42.
- Ali F.R., Finlayson A.E.: Pharaonic trichology: the Ebers Papyrus. *JAMA Dermatol* 2013, 149, 920.
- Gajda Z.: Do historii medycyny wprowadzenie. Wydawnictwo WAM, Kraków, 2011.
- Bhattacharya T., Strom M.A., Lio P.A.: Historical perspectives on atopic dermatitis: eczema through the ages. *Pediatr Dermatol* 2016, 33, 375-379.
- Trankwillus G.S. (przekład Niemirska-Pliszczyńska J.): Żywoty cesarów. Zakład Narodowy im. Ossolińskich, Wrocław, 1987.
- Mier P.D.: Earliest description of the atopic syndrome? *Br J Dermatol* 1975, 92, 359.
- Taieb A., Wallach D., Tilles G.: The history of atopic eczema/dermatitis. [In:] J. Ring, B. Przybilla, T. Ruzicka (eds.). *Handbook of Atopic Eczema*. Springer, Berlin, 2006, 10-20.
- Taneja R., Maranda E.L., Jarrett O.G., Heifetz R., Shareef S., Jimenez J.J.: Jean Louis-Alibert-Physician, Teacher, Pioneer. *JAMA Dermatol* 2016, 152, 1066.
- Tilles G., Wallach D., Taieb A.: Topical therapy of atopic dermatitis: controversies from Hippocrates to topical immunomodulators. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56, 295-301.
- Blum G.: Laurent Theodor Bielt (1780-1840): the 1<sup>st</sup> Swiss dermatologist. *Hautarzt* 1985, 36, 170-172.
- Wallach D., Coste J., Tilles G., Taieb A.: The first images of atopic dermatitis: an attempt at retrospective diagnosis in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53, 684-689.
- Taieb A., Wallach D., Tilles G.: The history of atopic eczema/dermatitis. [In:] *Handbook of Atopic Eczema*. J. Ring, B. Przybilla, T. Ruzicka (eds.), Springer, Berlin Heidelberg, 2006, 10-20.
- Farhi D., Taieb A., Tilles G., Wallach D.: The historical basis of a misconception leading to undertreating atopic dermatitis (eczema) facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010, 28, 45-51.
- Weyers W.: Ernest Besnier. [In:] *Pantheon of Dermatology*. C. Loser, G. Plewig, W.C. Burgdorf (eds.), Springer, Berlin Heidelberg, 2013, 89-94.
- Coca A.F., Cooke R.A.: On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol* 1923, 8, 163-182.
- Sybilski A.J.: Narodziny nauki o alergii. *Nowa Pediatr* 2006, 21, 41-45.
- Wise F., Sulzberger M.B.: *Year Book of Dermatology and Syphilology*. Year Book Publishers, Chicago 1933, 38-39.
- Cohen S.G.: Pioneers and millstones. Clemens von Pirquet, M.D. (1874-1929). *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109, 722-724.

22. **Kruszewski R., Kruszewski J.:** 50 lat IgE. *Alergol Pol* 2016, 3, 75-78.
23. **Bennich H., Ishizaka T., Ishizaka K., Johansson S.G.:** A comparative antigenic study of gamma E-globulin and myeloma-IgND. *J Immunol* 1969, 102, 826-831.
24. **Juhlin L., Johansson G.O., Bennich H., Hogman C., Thyresson N.:** Immunoglobulin E in dermatoses. Levels in atopic dermatitis and urticaria. *Arch Dermatol* 1969, 100, 12-16.
25. **Wüthrich B.:** Atopic dermatitis. *Ther Umsch* 1989, 46, 633-640.
26. **Tokura Y.:** Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2010, 58, 1-7.
27. **Koziarkiewicz A.:** Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych. Kategorie 3-znakowe. Wydawnictwo Vesalius, Kraków, 1998.
28. **Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J., Bruijnzeel-Koomen C., Dreborg S., Haahtela T., et al.:** A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001, 56, 813-824.
29. **Johansson S.G., Bieber T., Dahl R., Friedmann P.S., Lanier B.Q., Lockey R.F., et al.:** Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113, 832-836.
30. **Hill L., Sulzberger M.:** Evolution of atopic dermatitis. *Arch Derm Syphilol* 1935, 32, 451-463.
31. **Sulzberger M.B., Witten V.H.:** The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol* 1952, 19, 101-102.
32. **Jaworek A., Wojas-Pelc A.:** Znaczenie miejscowych glikokortykosteroidów we współczesnym leczeniu dermatologicznym. *Farm Współcz* 2017, 10, 91-99.
33. **Scholtz J.R.:** Management of atopic dermatitis. *Calif Med* 1964, 100, 103-105.
34. **Scholtz J.R.:** Management of atopic dermatitis. *Calif Med* 1965, 102, 210-216.
35. **Andersen R.M., Thyssen J.P., Maibach H.I.:** Qualitative vs. quantitative atopic dermatitis criteria – in historical and present perspectives. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016, 30, 604-618.
36. **Samochocki Z.:** Obraz kliniczny i rozpoznawanie atopowego zapalenia skóry. [w:] *Atopowe zapalenie skóry u dzieci i dorosłych*. W. Gliński, J. Kruszewski (red.). Medycyna Praktyczna, Warszawa 2012, 31-33.
37. **Hanifin J.M., Rajka G.:** Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1980, 92, 44-47.
38. **Kino T., Hatanaka H., Hashimoto M., Nishiyama M., Goto T., Okuhara M., et al.:** FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)* 1987, 40, 1249-1255.
39. **Kino T., Hatanaka H., Miyata S., Inamura N., Nishiyama M., Yajima T., et al.:** FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)* 1987, 40, 1256-1265.
40. **Nakagawa H., Etoh T., Ishibashi Y., Higaki Y., Kawashima M., Torii H., et al.:** Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 1994, 344, 883.
41. **Boguniewicz M., Fiedler V.C., Raimor S., Lawrence I.D., Leung D.Y., Hanifin J.M.:** A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 102, 637-644.
42. **Carr W.W.:** Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs* 2013, 15, 303-310.
43. **Chong M., Fonacier L.:** Treatment of eczema: corticosteroids and beyond. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016, 51, 249-262.
44. **Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.P., et al.:** Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006, 38, 441-446.
45. **Dale B.A., Lonsdale-Eccles J.D., Lynley A.M.:** Two-dimensional analysis of proteins of rat oral epithelia and epidermis. *Arch Oral Biol* 1982, 27, 529-533.
46. **Cabanillas B., Novak N.:** Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr Opin Immunol* 2016, 42, 1-8.
47. **Kurowski M., Kowalski M.L.:** Filagryna i jej rola w mechanizmie chorób alergicznych. *Alerg Astma Immun* 2009, 15, 95-100.
48. **Thyssen J.P., Godoy-Gijon E., Elias P.M.:** Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br J Dermatol* 2013, 168, 1155-1166.
49. **Weidinger S., Novak N.:** Atopic dermatitis. *Lancet* 2016, 387, 1109-1122.
50. **Sidbury R., Khorsand K.:** Evolving concepts in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017, 17, 42.

Received: 5.07.2017

Accepted: 16.10.2017

Otrzymano: 5.07.2017 r.

Zaakceptowano: 16.10.2017 r.

#### How to cite this article

Jaworek A.K., Wojas-Pelc A.: History of atopic dermatitis – a short review from ancient to modern medicine. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2017, 104, 636-647. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.71835>.